

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/009084

International filing date: 18 May 2005 (18.05.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-153256
Filing date: 24 May 2004 (24.05.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 30 June 2005 (30.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2004年 5月24日

出願番号
Application Number: 特願2004-153256

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号
The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

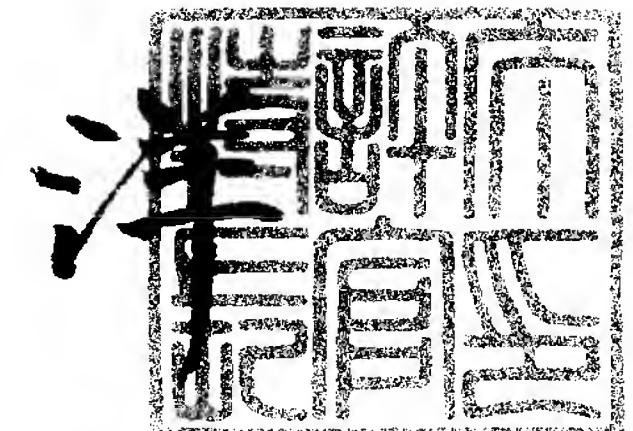
J P 2004-153256

出願人
Applicant(s): 株式会社資生堂
石原一彦

2005年 6月15日

特許長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願
【整理番号】 SD040023
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 G02C 07/04
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂 リサー
 チセンター（新横浜）内
 【氏名】 隅田 如光
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県横浜市都筑区早渕2-2-1 株式会社資生堂 リサー
 チセンター（新横浜）内
 【氏名】 宮沢 和之
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都三鷹市井口5-8-17
 【氏名】 石原 一彦
【特許出願人】
 【識別番号】 000001959
 【氏名又は名称】 株式会社資生堂
【特許出願人】
 【識別番号】 592057341
 【氏名又は名称】 石原 一彦
【代理人】
 【識別番号】 100094570
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 ▲高▼野 俊彦
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 019138
 【納付金額】 16,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0105015

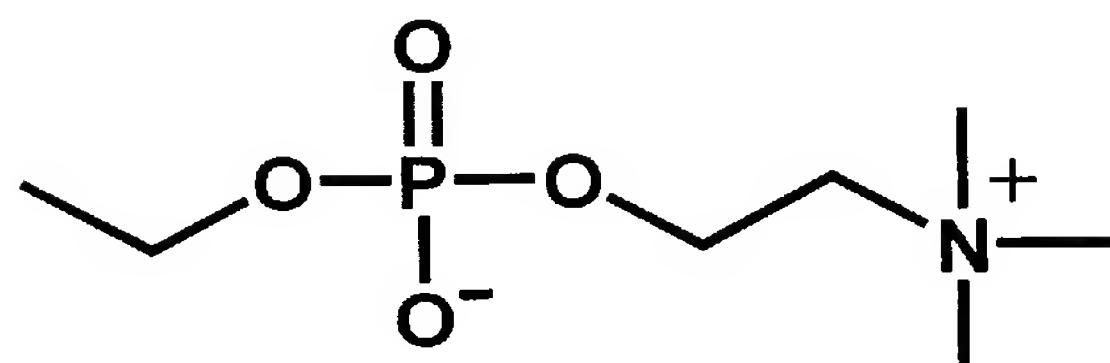
【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

下記式（1）で示されるホスホリルコリン基が、コンタクトレンズ表面に後処理として直接的に反応していることを特徴とするコンタクトレンズ。

(1)

【化1】



【請求項 2】

コンタクトレンズを構成するモノマーに、水酸基を有するモノマーを含有することを特徴とする請求項1記載のコンタクトレンズ。

【請求項 3】

コンタクトレンズを構成するモノマーに、カルボキシル基を有するモノマーを含有することを特徴とする請求項1記載のコンタクトレンズ。

【請求項 4】

コンタクトレンズを構成するモノマーに、2-ヒドロキシエチルメタクリレートを含有することを特徴とする請求項1記載のコンタクトレンズ。

【請求項 5】

ポリビニルアルコールをコンタクトレンズの構成成分として含有することを特徴とする、請求項1記載のコンタクトレンズ。

【請求項 6】

コンタクトレンズを構成するモノマーに、(メタ)アクリル酸を含有することを特徴とする請求項1記載のコンタクトレンズ。

【請求項 7】

コンタクトレンズを構成するモノマーに、(メタ)アクリル酸メチルを含有することを特徴とする請求項1記載のコンタクトレンズ。

【請求項 8】

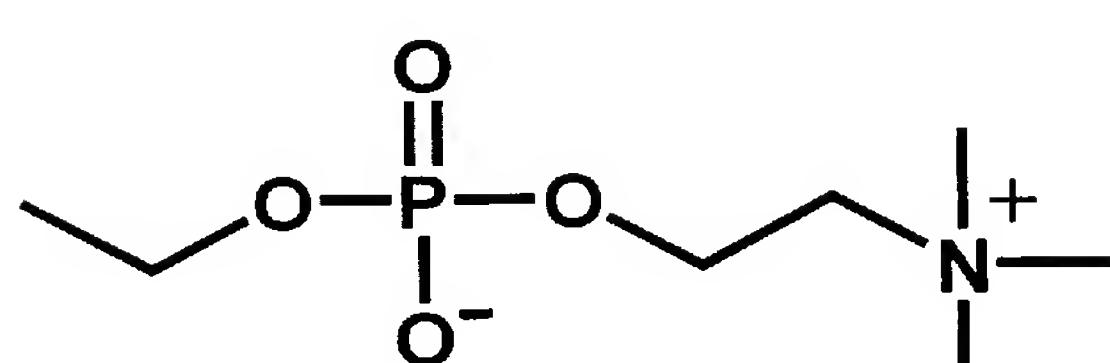
コンタクトレンズを構成するモノマーに、N-ビニルピロリドンを含有することを特徴とする請求項1記載のコンタクトレンズ。

【請求項 9】

カルボキシル基または水酸基を有するコンタクトレンズ表面に、下記式（1）で示すホスホリルコリン基含有化合物を反応させて共有結合させる工程を有することを特徴とする請求項1記載のコンタクトレンズの製造方法。

(1)

【化2】



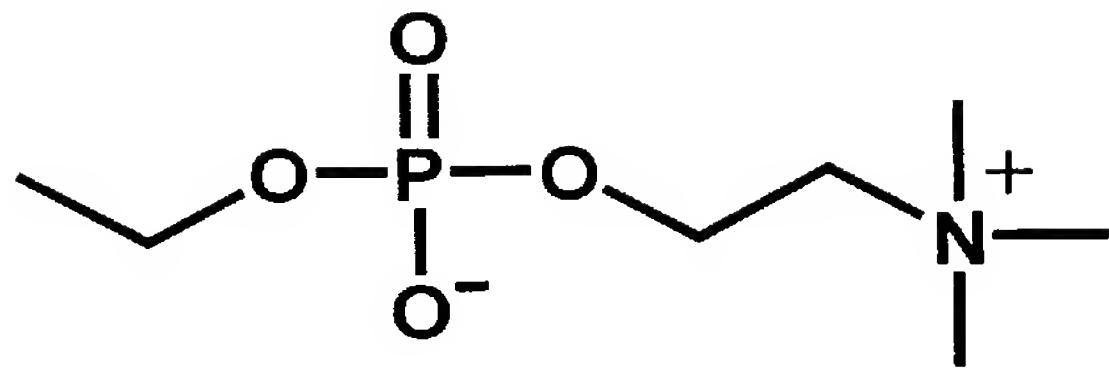
【請求項 10】

(A) コンタクトレンズ表面にカルボキシル基を形成させる工程と、

(B) 該カルボキシル基に下記式（1）で示されるホスホリルコリン基を共有結合させる工程とからなることを特徴とする請求項1記載のコンタクトレンズの製造方法。

(1)

【化3】

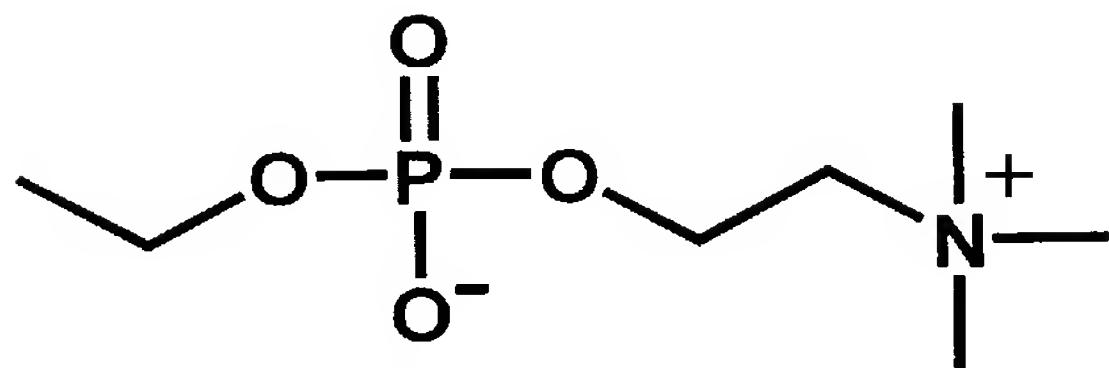


【請求項 1 1】

(A) コンタクトレンズ表面にアミノ基を形成させる工程と、
(B) 該アミノ基に下記式(1)で示されるホスホリルコリン基を共有結合させる工程と
からなることを特徴とする請求項1記載のコンタクトレンズの製造方法。

(1)

【化4】

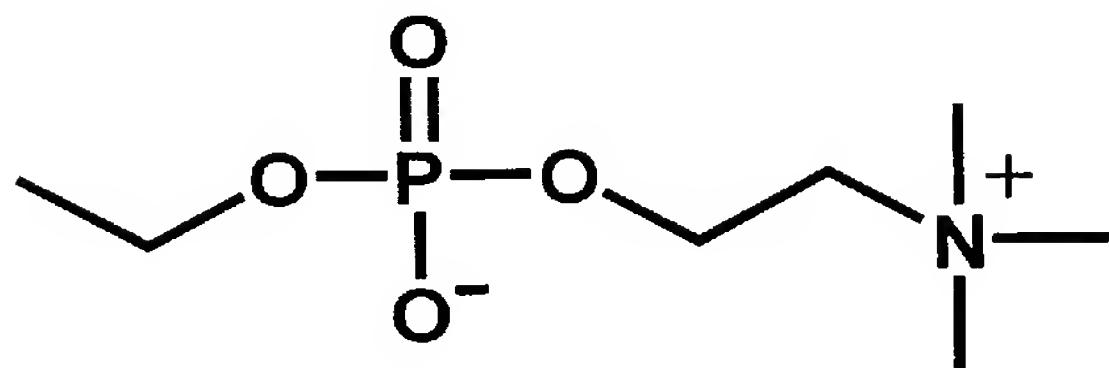


【請求項 1 2】

コンタクトレンズ表面に、下記式(1)で示すホスホリルコリン基含有化合物を反応させて、N—C結合、N=C結合、アミド結合、アセタール結合、エステル結合、尿素結合、ウレタン結合、エーテル結合、アルコキシシリル結合からなる群から選ばれた一種または二種以上の共有結合により結合させる工程を有することを特徴とする請求項1記載のコンタクトレンズの製造方法。

(1)

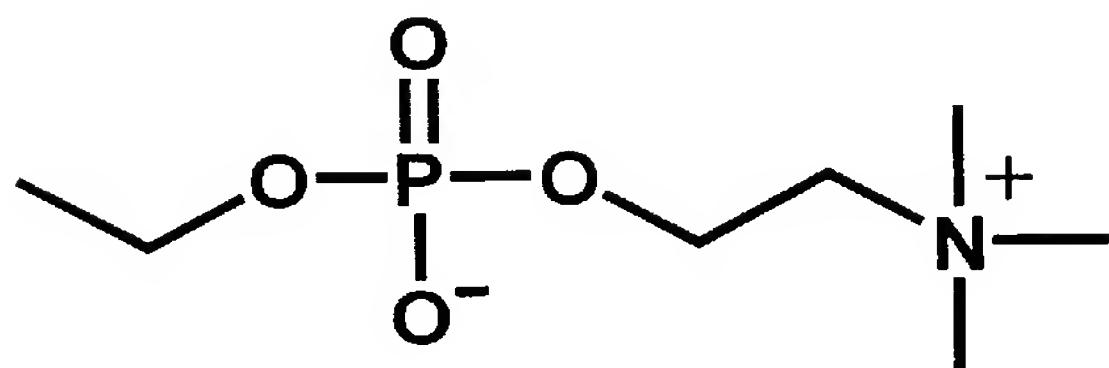
【化5】



コンタクトレンズ表面に、下記式(1)で示すホスホリルコリン基含有化合物を反応させて共有結合させることによってコンタクトレンズ表面に蛋白質の吸着を抑制することを特徴とするコンタクトレンズの汚れ防止方法。

(1)

【化6】



【書類名】明細書

【発明の名称】蛋白質吸着防止コンタクトレンズ

【技術分野】

【0001】

本発明はコンタクトレンズに関する。さらに詳しくは、ホスホリルコリン基を後処理によりコンタクトレンズ表面に直接的に共有結合させて、蛋白質吸着を抑制し、蛋白質による汚れを防止するコンタクトレンズおよび方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ホスホリルコリン基含有モノマーを重合してコンタクトレンズ材料に用いることは公知である（特許文献1～3）。例えば、特許文献1には、ホスホリルコリン基含有（メタ）アクリル酸エステルを構成単位として含む含水性ソフトコンタクトレンズが開示され、含水率、酸素透過性、引張強度に優れ、蛋白質吸着量が少なく、汚れの付着を抑制できることが記載されている。

【0003】

また、コンタクトレンズの後処理方法として、特許文献4には、コンタクトレンズ表面にてホスホリルコリン基含有モノマーを重合させて、親水性表面を有し、蛋白質の吸着が少ないコンタクトレンズを製造することが記載されている。

【0004】

一方、コンタクトレンズの汚れは、涙液に含まれる蛋白質や脂質が原因であり、この汚れによりアレルギーや感染症などの目障害を引き起こす危険がある（非特許文献1）。特に2-ヒドロキシエチルメタクリレートの重合体を主成分とする含水ソフトコンタクトレンズや、これにイオン性モノマーのメタクリル酸を少量共重合させた高含水ソフトコンタクトレンズ、あるいは、親水性モノマーとしてN-ビニルピロリドンやN,N-ジメチルアクリルアミドの重合体を主成分とするソフトコンタクトレンズにおいては、蛋白質による汚れが致命的な問題となる。

【0005】

【特許文献1】特開平10-177152号公報

【特許文献2】特開2000-111847号公報

【特許文献3】特開2000-169526号公報

【特許文献4】特開2001-337298号公報

【非特許文献1】「ソフトコンタクトレンズの汚れとその分析」、マテリアルステージ、Vol.4、No.1、2004

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、コンタクトレンズを後処理により、ホスホリルコリン基をコンタクトレンズ表面に直接的に共有結合させて、コンタクトレンズの蛋白質吸着を抑制し、蛋白質による汚れを防止したコンタクトレンズを提供するものである。

【0007】

すなわち、本発明は、上記特許文献1～3記載の方法のように、ホスホリルコリン基を含有するモノマーを重合させて蛋白質吸着防止コンタクトレンズを製造するものではなく、コンタクトレンズに後処理によって、優れた蛋白質吸着防止機能を持たせることを目的とするものである。

【0008】

また、本発明は、特許文献4記載の方法のように、コンタクトレンズの表面をホスホリルコリン基含有モノマーを重合させ、コンタクトレンズと異なる別のポリマーで被覆することによりホスホリルコリン基を導入するものでなく、ポリマー被覆によらずに直接的にホスホリルコリン基を共有結合させるものであり、これによって、耐久性に優れ、また、コンタクトレンズ本来の性質をポリマー被覆により変えることなく、優れた蛋白質吸着防

止効果を発揮させることを目的とするものである。

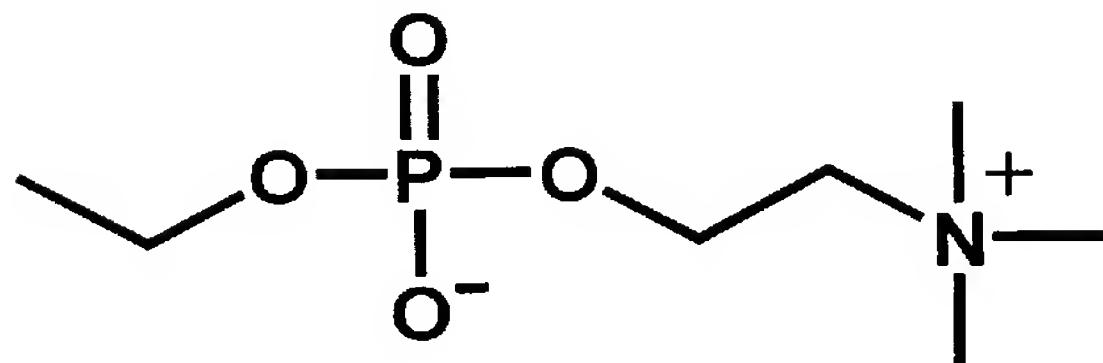
【課題を解決するための手段】

【0009】

すなわち、本発明は、下記式（1）で示されるホスホリルコリン基が、コンタクトレンズ表面に後処理として直接的に反応していることを特徴とするコンタクトレンズを提供するものである。

(1)

【化7】



【0010】

また、本発明は、コンタクトレンズを構成するモノマーに、水酸基を有するモノマーを含有することを特徴とする上記のコンタクトレンズを提供するものである。

【0011】

さらに、本発明は、コンタクトレンズを構成するモノマーに、カルボキシル基を有するモノマーを含有することを特徴とする上記のコンタクトレンズを提供するものである。

【0012】

また、本発明は、コンタクトレンズを構成するモノマーに、2-ヒドロキシエチルメタクリレートを含有することを特徴とする上記のコンタクトレンズを提供するものである。

【0013】

さらに、本発明は、コンタクトレンズを構成するモノマーに、(メタ)アクリル酸を含有することを特徴とする上記のコンタクトレンズを提供するものである。

【0014】

さらに、本発明は、コンタクトレンズを構成するモノマーに、(メタ)アクリル酸メチルを含有することを特徴とする上記のコンタクトレンズを提供するものである。

【0015】

また、本発明は、ポリビニルアルコールをコンタクトレンズの構成成分として含有することを特徴とする上記のコンタクトレンズを提供するものである。

【0016】

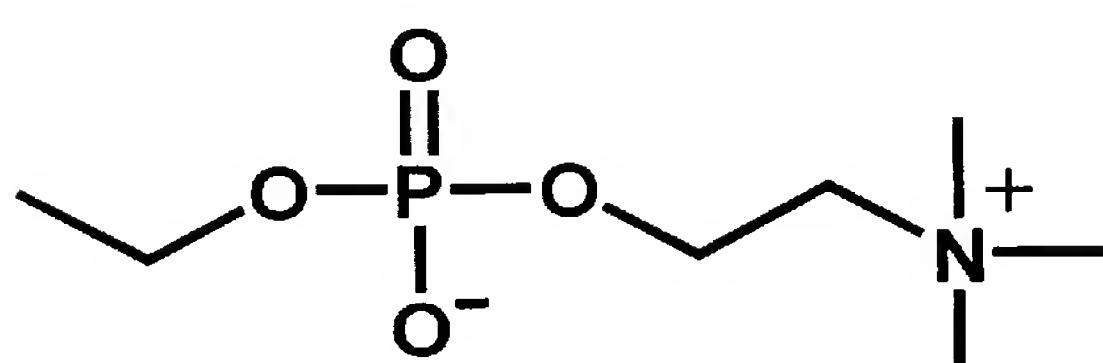
さらに、本発明は、コンタクトレンズを構成するモノマーに、N-ビニルピロリドンを含有することを特徴とする上記のコンタクトレンズを提供するものである。

【0017】

また、本発明は、カルボキシル基または水酸基を有するコンタクトレンズ表面に、下記式(1)で示すホスホリルコリン基含有化合物を反応させて共有結合させる工程を有することを特徴とする上記のコンタクトレンズの製造方法を提供するものである。

(1)

【化8】



【0018】

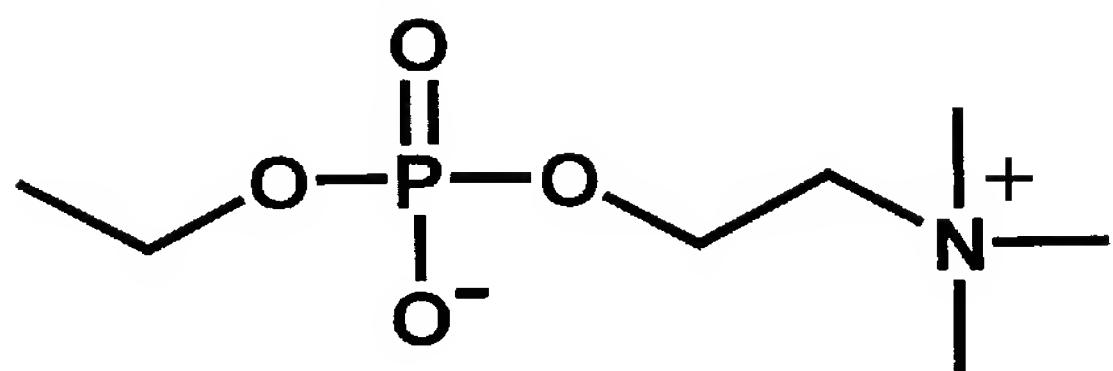
さらに、本発明は、

(A) コンタクトレンズ表面にカルボキシル基を形成させる工程と、

(B) 該カルボキシル基に下記式(1)で示されるホスホリルコリン基を共有結合させる工程とからなることを特徴とする上記のコンタクトレンズの製造方法を提供するものである。

(1)

【化9】



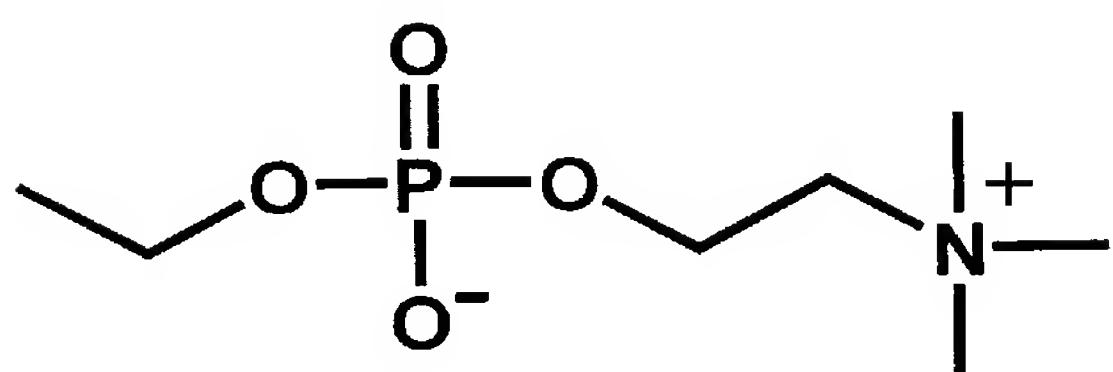
【0019】

また、本発明は、

(A) コンタクトレンズ表面にアミノ基を形成させる工程と、
(B) 該アミノ基に下記式(1)で示されるホスホリルコリン基を共有結合させる工程とからなることを特徴とする上記のコンタクトレンズの製造方法を提供するものである。

(1)

【化10】

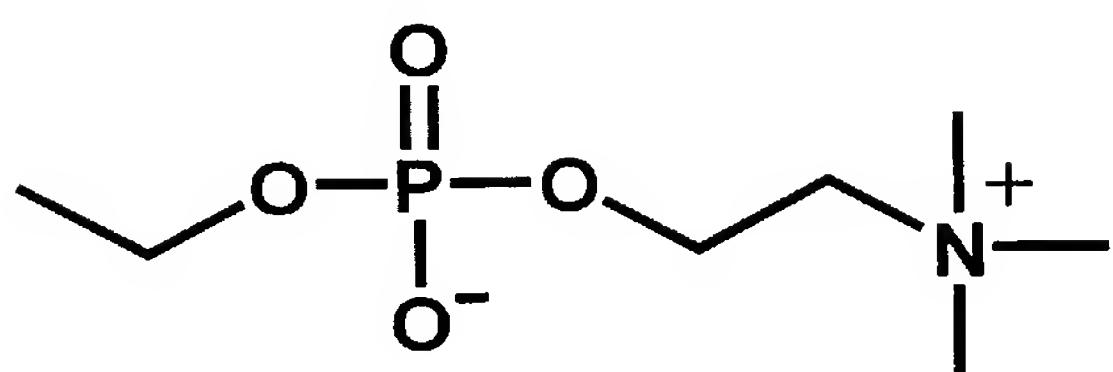


【0020】

さらに、本発明は、コンタクトレンズ表面に、下記式(1)で示すホスホリルコリン基含有化合物を反応させて、N—C結合、N=C結合、アミド結合、アセタール結合、エステル結合、尿素結合、ウレタン結合、エーテル結合、アルコキシリル結合からなる群から選ばれた一種または二種以上の共有結合により結合させる工程を有することを特徴とする上記のコンタクトレンズの製造方法を提供するものである。

(1)

【化11】

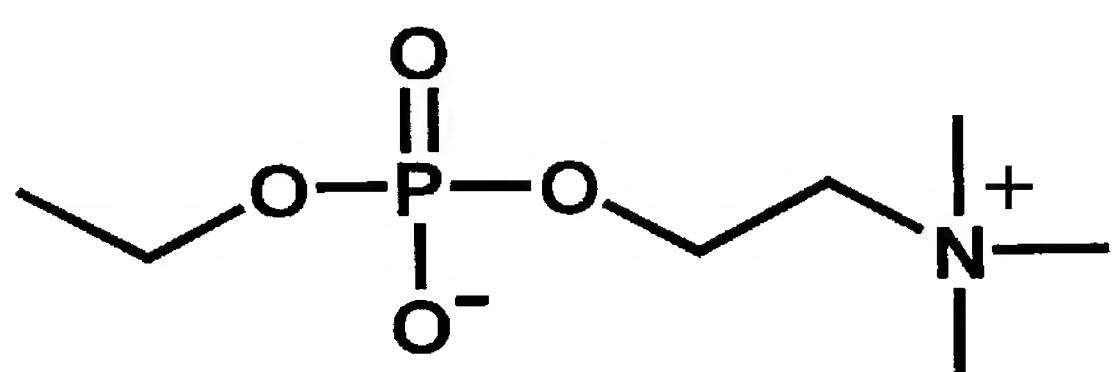


【0021】

また、本発明は、コンタクトレンズ表面に、下記式(1)で示すホスホリルコリン基含有化合物を反応させて共有結合させることによってコンタクトレンズ表面に蛋白質の吸着を抑制することを特徴とするコンタクトレンズの汚れ防止方法を提供するものである。

(1)

【化12】



【発明の効果】

【0022】

本発明のコンタクトレンズは、ホスホリルコリン基をコンタクトレンズ表面に直接的に共有結合させてあるので、コンタクトレンズの蛋白質吸着を効率的に抑制し、優れた汚れ防止効果を発揮する。また、保水性を向上させ、装着感をも向上させることができる。

【0023】

また、後処理によって蛋白質吸着抑制機能を持たせることができるので、既存のコンタクトレンズ若しくは製造直後のコンタクトレンズに容易に本発明を利用出来る。

【0024】

ポリマー被覆によりホリルコリン基を導入しないため、すべての材質のコンタクトレンズにホリルコリン基を導入でき、その耐久性に優れ、コンタクトレンズ本来の性質を基本的に劣化させることがない。

【0025】

本発明のコンタクトレンズは装着感に優れたコンタクトレンズである。したがって、材質の柔軟性に劣るなどの理由で、異物感を感じ易いコンタクトレンズに好ましく利用出来る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

以下に本発明を詳細に説明する。

【0027】

「コンタクトレンズ」

いかなる材質のコンタクトレンズでも良い。例えば、メタクリル酸(MAA)、アクリル酸(AA)、2-ヒドロキシエチルメタクリレート(HEMA)、N-ビニルピロリドン、N,N-ジメチルアクリルアミド、酢酸ビニル、メチルメタクリレート、トリフルオロエチルメタクリレート、セルロースアセテートブチレート、フルオロシリコーン、ヘキサフルオロイソプロピルメタクリレート、パーフルオロアルキルメタクリレート、シロキサンメタクリレート、シロキサンスチレン、エチレングリコールジメタクリレート、アリルメタクリレート等の重合体若しくは二種以上のモノマーの共重合体から構成されるコンタクトレンズ、さらにはポリビニルアルコール、ポリシロキサンを構成成分として含有するコンタクトレンズから本発明のコンタクトレンズを製造することが可能である。

本発明は、モノマーの種類に関係なく、またハードコンタクトレンズ、ソフトコンタクトレンズのどちらにも利用出来る。

【0028】

コンタクトレンズを構成するモノマーとして、2-ヒドロキシエチルメタクリレートを主成分とするソフトコンタクトレンズ、また、これにメタクリル酸を共重合させたイオン性ソフトコンタクトレンズは、代表的なソフトコンタクトレンズであり、蛋白質が吸着しやすい。したがって、本発明の方法によって好ましく処理される。

また、コンタクトレンズの構成成分として、ポリビニルアルコールまたはポリN-ビニルピロリドンを含有するコンタクトレンズも、本発明の方法によって好ましく処理される。

さらに、コンタクトレンズを構成するモノマーとして、(メタ)アクリル酸メチルを主成分とするハードコンタクトレンズ、特に蛋白質が吸着しやすい酸素透過性や連続装用のハードコンタクトレンズも、本発明の方法によって好ましく処理される。

【0029】

上記(1)式のホスホリルコリン基が共有結合可能な官能基として、メタクリル酸を共重合させた材質のコンタクトレンズはカルボキシル基を有しているので好ましく、また、2-ヒドロキシエチルメタクリレート重合体やポリビニルアルコールを含むコンタクトレンズは水酸基を有しているので好ましい。

しかし、これらの官能基を有していないても、例えばプラズマを用いた表面改質により、コンタクトレンズ表面に共有結合可能なアミノ基やカルボキシル基を導入することができる。

能である。例えば、N-ビニルピロリドン重合体からなるコンタクトレンズはプラズマによりアミノ基を導入し、本発明のコンタクトレンズを製造することが可能である。

式(1)のホスホリルコリン基含有化合物が結合可能な共有結合として、N-C結合、N=C結合、アミド結合、アセタール結合、エステル結合、尿素結合、ウレタン結合、エーテル結合、アルコキシシリル結合の一種または二種以上の共有結合を利用することが好ましい。

【0030】

なお、式(1)のホスホリルコリン基がコンタクトレンズ表面に直接的に共有結合しているとは、後処理によりホスホリルコリン基がコンタクトレンズ表面に化学的結合にて導入されていることを意味し（ホスホリルコリン基とコンタクトレンズ表面の間にはスペーサーとなる化学構造を有してもよい）、ホスホリルコリン基含有モノマーを重合させた材質のレンズや、該モノマーをコンタクトレンズ表面で重合させたりするなどしてホスホリルコリン基含有ポリマーで被覆したレンズは含まないという意味である。

【0031】

「製造方法」

式(1)で示されるホスホリルコリン基がコンタクトレンズ表面に直接的に共有結合していることが本発明の本質であるので、その製造方法は限定されず、いかなる方法により共有結合させてもよい。但し、上述したように、コンタクトレンズ表面を、ホスホリルコリン基を有する重合体で被覆する態様は含まない。なぜなら、被覆された重合体が剥れてしまったり、被覆重合体による影響が生じたりする欠陥が生じてしまう。

コンタクトレンズ表面に反応させる、式(1)で示すホスホリルコリン基含有化合物とは、式(1)のホスホリルコリン基を有し、かつコンタクトレンズ表面の官能基と共有結合出来る官能基を有する化合物である。この化合物も限定されない。

【0032】

具体的には、コンタクトレンズ構成モノマーのカルボキシル基、水酸基、アミノ基、若しくは、新たに後からアミノ基やカルボキシル基をプラズマ等により導入して、これらの官能基に、ホスホリルコリン基含有化合物を常法により共有結合させる。

ホスホリルコリン基と結合可能な官能基との間に存在する化学構造（スペーサー）は、ホスホリルコリン基含有化合物に応じて任意な構造となる。例えば、任意のスペーサーとして、メチレン鎖、オキシエチレン鎖などの他、アミノ基を1つまたは複数含むアルキレン鎖でも良い。

【0033】

「コンタクトレンズのアミノ基にホスホリルコリン基を導入する方法」

ステップ1：コンタクトレンズ表面に、公知の方法若しくは今後開発される方法にてアミノ基を導入する。アミノ基はコンタクトレンズ表面に直接的に導入される。アミノ基は一級アミン若しくは二級アミンである。あらかじめ、コンタクトレンズを構成するモノマーにアミノ基を持たせても良い。

ステップ2：アミノ基を有するコンタクトレンズに対し、式(1)のホスホリルコリン基含有化合物として、グリセロホスホリルコリンの酸化的解離反応により得られたアルデヒド体あるいはハイドレート体を、還元的アミノ化反応によって直接的に共有結合させる。

【0034】

コンタクトレンズにアミノ基を導入する公知の方法（ステップ1）としては、プラズマによる導入方法が好ましい。なお、プラズマに限らず、表面改質剤により、アミノ基を導入することも可能である。

<プラズマ処理の表面反応によるアミノ基の導入>

窒素ガスと水素ガス雰囲気下またはアンモニアガス雰囲気下で低温プラズマによりコンタクトレンズ表面にアミノ基を導入する。具体的には、コンタクトレンズをプラズマ反応容器内に収容し、反応容器内を真空ポンプで真空にした後、窒素ガスと水素ガスまたはアンモニアガスを導入する。続いてグロー放電により、コンタクトレンズ表面にアミノ基を導入できる。プラズマ処理に関する文献を下記に示す。

1. M. Muller, C. oehr

Plasma aminofunctionalisation of PVDF microfiltration membranes: comparison of the in plasma modifications with a grafting method using ESCA and an amino-selective fluorescent probe

Surface and Coatings Technology 116-119 (1999) 802-807

2. Lidija Tusek, Mirko Nitschke, Carsten Werner, Karin Stana-Kleinschek, Volker Ribitsch

Surface characterization of NH₃ plasma treated polyamide 6 foils

Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 195 (2001) 81-95

3. Fabienne Poncin-Epaillard, Jean-Claude Brosse, Thierry Falher

Reactivity of surface groups formed onto a plasma treated poly (propylene) film
Macromol. Chem. Phys. 200, 989-996 (1999)

【0035】

アミノ化されたコンタクトレンズに対し、式（1）のホスホリルコリン基含有化合物として、グリセロホスホリルコリンの酸化的解裂反応により得られたアルデヒド体あるいはハイドレート体を、還元的アミノ化反応によって直接的に共有結合させる。一例を以下に示す。

コンタクトレンズをメタノール中に漬し、ホスファチジルグリセロアルデヒドを添加し、室温で6時間放置する。そして、シアノホウ素酸ナトリウムを0℃で添加、一晩加熱攪拌し、アミノ基にホスホリルコリン基を付加させる。コンタクトレンズをメタノールで洗浄後、乾燥し、ホスホリルコリン基を表面に直接有するコンタクトレンズが得られる。反応溶媒はメタノール以外にも水、エタノール、2-プロパノール等プロトン性溶媒であれば使用可能であるが、メタノールを用いた場合の導入率が高い傾向にある。

【0036】

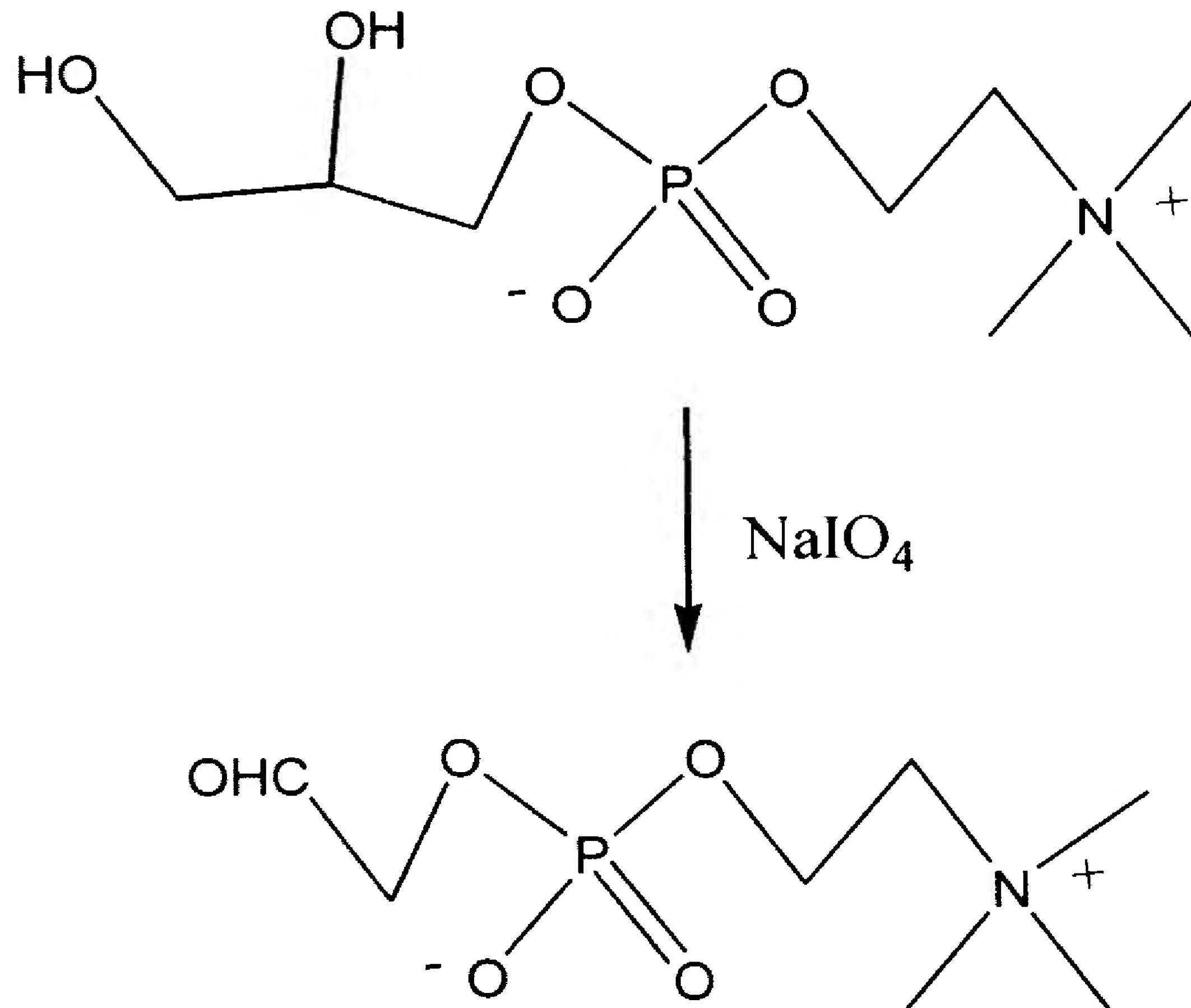
上記で説明したように、コンタクトレンズのアミノ基と、グリセロホスホリルコリンの酸化的解裂反応により得られたアルデヒド体あるいはハイドレート体との還元的アミノ化反応により、ホスホリルコリン基を表面に直接共有結合させて、本発明のコンタクトレンズを製造することができる。

この方法は、ホスホリルコリン基の導入率が高く、また、様々な材質のコンタクトレンズ表面を修飾できるという大きな利点がある。

【0037】

上記のアルデヒドを含有する化合物は、公知のグリセロホスホリルコリンを公知の方法により酸化的解裂を行わせるもので、極めて簡単なステップである。例えば、1, 2-ジオールを過ヨウ素酸、過ヨウ素酸塩、或いは三酸化ビスマスなどの酸化剤を用いて酸化することにより結合を開裂させ、アルデヒド体が得られる。反応は通常水中または水を含む有機溶媒中で行われ、反応温度は0度から室温である。アルデヒド体は水中で平衡反応を経てハイドレートとなることもあるが、続くアミンとの反応には影響しない。下記にホスホリルコリン基を含有する一官能のアルデヒド体を調製するスキームの一例を示す。

【化13】



【0038】

グリセロホスホリルコリンの酸化的解裂反応により得られるアルデヒド体(若しくはハイドレート体)をアミノ基に結合させる還元的アミノ化反応は、両者を溶媒中にて攪拌することにより容易に行なうことが出来る。この反応は両者を水或いはアルコール中に溶解または分散し(第三成分の有機溶媒を混合しても良い)、イミンを形成させた後、これを還元剤により還元して2級アミンを得るものである。還元剤としてはシアノホウ素酸ナトリウム等温和な還元剤が好ましいが、ホスホリルコリンが安定な限り、他の還元剤を用いることも可能である。反応は通常0度から室温で行われる。反応は特に上記に限定されるものではなく、コンタクトレンズの材質に応じて、変質しない条件を選択する。

【0039】

「コンタクトレンズのカルボキシル基にホスホリルコリン基を導入する方法」

メタクリル酸を共重合した含水コンタクトレンズ等は、コンタクトレンズ表面にカルボキシル基が存在する。

また、カルボキシル基が存在しないコンタクトレンズでも、コンタクトレンズ表面にカルボキシル基を形成させる工程を行えば、容易にコンタクトレンズ表面にホスホリルコリン基を共有結合により導入することが出来る。例えば、カルボキシル基を導入する方法としては、プラズマによる導入方法が好ましい。なお、プラズマに限らず、表面改質剤によりカルボキシル基を導入することも可能である。プラズマによる具体的な導入方法を下記に示す。

<プラズマ処理の表面反応によるカルボキシル基の導入>

二酸化炭素雰囲気下で低温プラズマによりコンタクトレンズ表面にカルボキシル基を導入する。具体的には、コンタクトレンズをプラズマ反応容器内に収容し、反応容器内を真空ポンプで真空にした後、二酸化炭素を導入する。続いてグロー放電を行うと、コンタクトレンズ表面にカルボキシル基を導入できる。

次に、このカルボキシル基に式（1）のホスホリルコリン基を共有結合により導入する方法としては、例えば、アミノ基を有する式（1）のホスホリルコリン基含有化合物を常法により反応させてアミド結合により導入させればよい。

【0040】

「コンタクトレンズの水酸基にホスホリルコリン基を導入する方法 1」

2-ヒドロキシエチルメタクリレート重合体やポリビニルアルコールを含むコンタクトレンズの表面には水酸基が存在する。この水酸基に対して、例えば式（1）のアルデヒド体を反応させると、アセタール結合にてコンタクトレンズ表面にホスホリルコリン基を導入できる。この反応は、例えば塩酸などの酸触媒条件下にて容易に進行する。

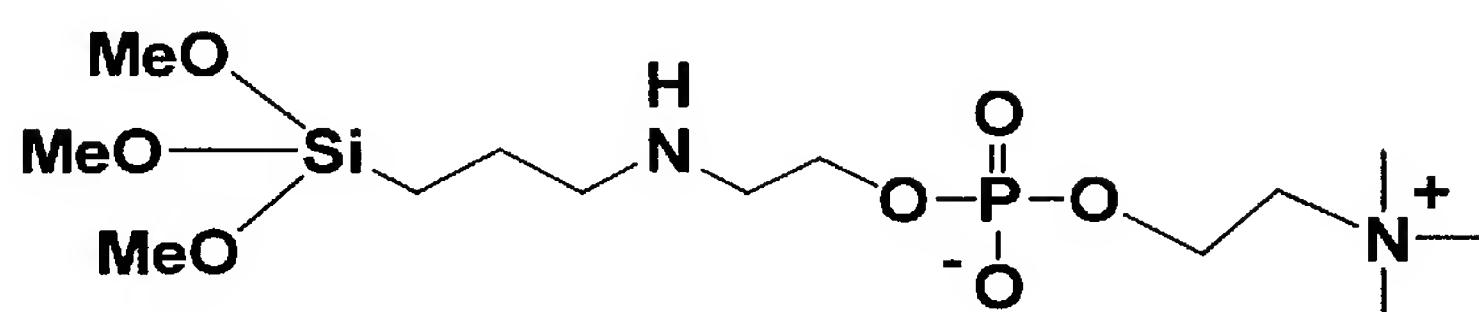
【0041】

「コンタクトレンズの水酸基にホスホリルコリン基を導入する方法 2」

コンタクトレンズ表面の水酸基と、下記式（5）および（6）の化合物の Si—OMe 基との脱水反応によって共有結合を形成させる。この化学反応はほとんどの有機溶媒中で、加熱・還流を行うことで極めて容易に定量的に進行する。この脱水反応は、化学的、物理的に極めて安定なホスホリルコリン基を導入することが出来るので好ましい。

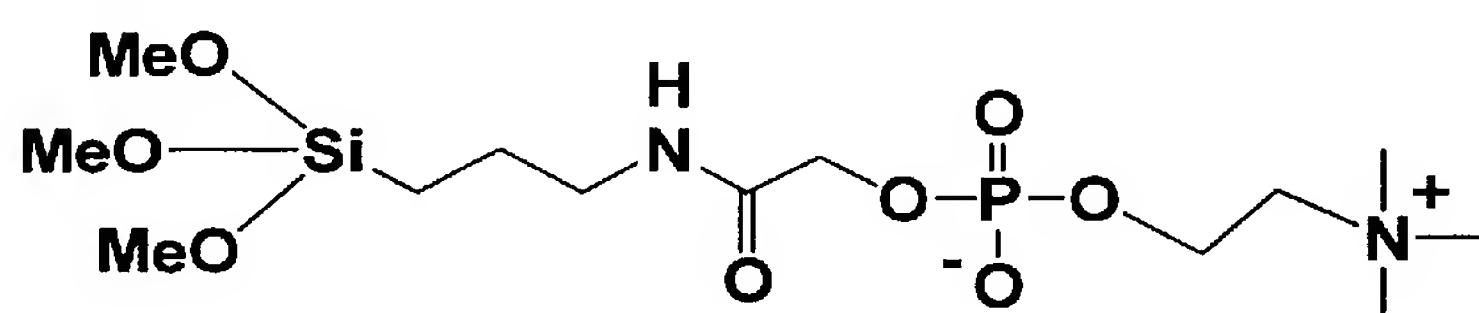
(5)

【化14】



(6)

【化15】



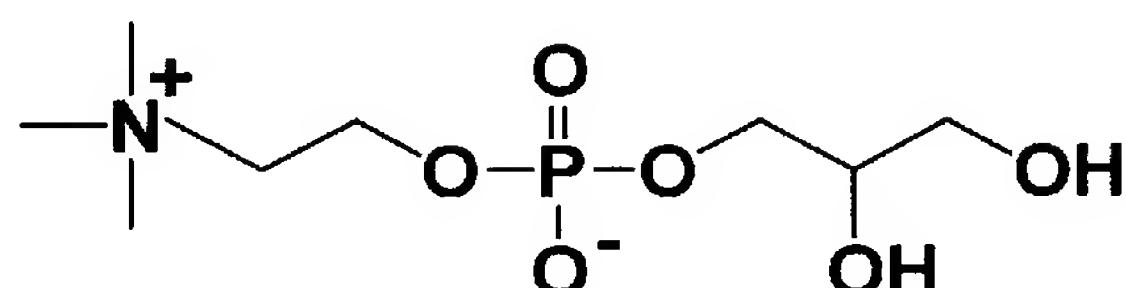
【0042】

「式（5）または（6）のホスホリルコリン基含有化合物の製造方法」

下記式（7）に示したホスホリルコリン誘導体を蒸留水に溶解させる。下記式（7）のホスホリルコリン誘導体は公知の化合物であり市販品を入手できる。

(7)

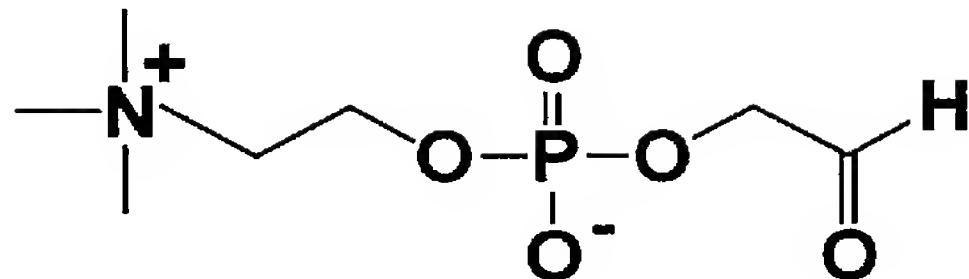
【化16】



【0043】

式（7）の化合物の水溶液を氷水浴中で冷却し、過ヨウ素酸ナトリウムを添加し、5時間攪拌する。続いて、反応液を減圧濃縮、減圧乾燥し、メタノールで抽出すると、下記式（8）に示ようなアルデヒド基を有するホスホリルコリン誘導体が得られる。

【化 1 7】



【0 0 4 4】

次に、式(8)のメタノール溶液に3-アミノプロピルトリメトキシランを0.5当量添加する。この混合溶液を室温で所定時間攪拌したのち、氷冷し、シアノヒドロホウ素化ナトリウムを適量添加し、室温に戻して16時間攪拌する。この間、反応容器には乾燥窒素を流し続ける。沈殿物をろ過すると、式(5)及び/又は式(6)のメタノール溶液が得られる。

【0 0 4 5】

反応溶媒は特に限定されず、上述したメタノール以外にも水や、エタノール、プロパンノール、ブタノールなどのアルコール、DMFやDMSOなどの非プロトン性溶媒を用いることができる。ただし、反応中の重合を防ぐためには脱水溶媒が好ましく、なかでも脱水メタノールが好適である。

また、式(5)または(6)中のメトキシ基(OMe)がエトキシ基(OEt)の場合はメタノールをエタノールに変えて反応を行い、C1の場合はジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシドに変更するだけよい。

さらには、Siと結合するOMeまたはOEtまたはC1の内、2つまたは1つがメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基のいずれかで置換されている場合も上記の手法と全く同様に製造することができる。

【0 0 4 6】

上記の方法等により、導入された式(1)のホスホリルコリン基は、過塩素酸を用いた前処理を行った後、モリブデンブルー法によるリンの定量分析により定量される（参考文献：実験化学講座(14)第4版分析, 3.8.2リン 丸善）。

なお、コンタクトレンズへのホスホリルコリン基の導入量は、0.005μmol/mg以上が好ましい。0.005μmol/mgより少ないと、十分な蛋白質吸着抑制効果が得られない場合もあるが、コンタクトレンズの表面のみにホスホリルコリン基が導入されている場合はこの限りではない。一方、導入量が多い分には、蛋白質吸着抑制効果は増大するので特にその導入量は制限されない。

【実施例】

【0 0 4 7】

次に、本発明を実施例に基づきさらに詳しく説明する。なお、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0 0 4 8】

「蛋白質吸着実験」

市販のコンタクトレンズを用いて本発明のコンタクトレンズを製造した。下記の評価方法により蛋白質の吸着抑制効果について比較した。

【0 0 4 9】

「評価方法」

コンタクトレンズを、人工涙液3ml中に浸し、37℃にて24時間静置した。溶液部のタンパク量をBCA法にて定量し(検量線Albumin Bovine)、溶液部の蛋白質の減少量を、蛋白質吸着量として算出した。

人工涙液は、以下の成分を純水に溶解させて得た。

リゾチーム 1.20mg/ml、アルブミン 3.88mg/ml、γ-グロブリン 1.61mg/ml、塩化ナトリウム 9.00mg/ml、リン酸二水素カリウム 0.14mg/ml、リン酸水素二ナトリウム七水和物 0.80mg/ml

(参考文献) FDA Guideline Draft: Testing guidelines for class III soft(hydrophilic) contact lens solution, lens group compatibility test. July 15, 1985.

【0050】

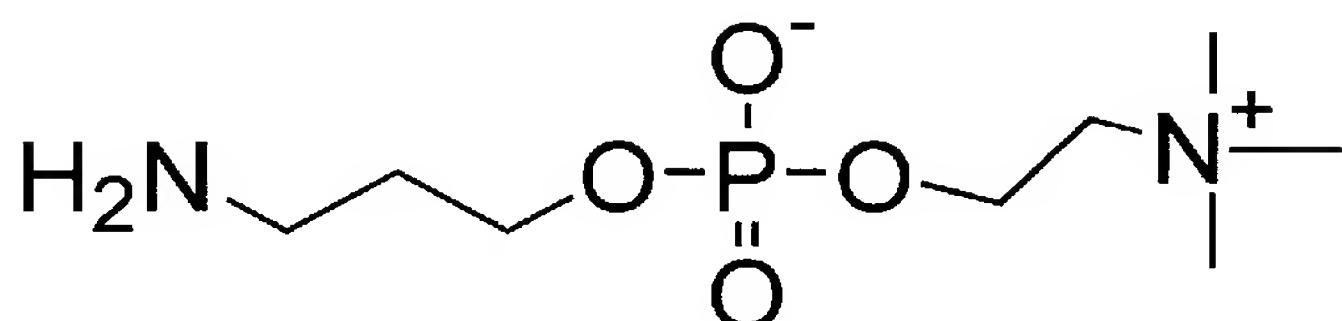
「実施例1」

市販のソフトコンタクトレンズとしてEtafilconA(vistakon社製、構成モノマー：HEMA, MAA) 1枚、N-ヒドロキシスクシンイミド 9mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩14mgをイオン交換水3mlに入れ、そこに下記ホスホリルコリン基含有化合物218mgを入れ、室温にて2時間攪拌した。水で洗浄後、ホスホリルコリン基がその表面のカルボキシル基と直接的にアミド結合(共有結合)により化学的に結合した本発明のコンタクトレンズを得た。下記ホスホリルコリン基含有化合物は公知の方法によって製造される公知化合物である。

モリブデンブルー法にて、式(1)のホスホリルコリン基導入量を定量した結果、0.030 μmol/mgであった。

(定量方法) 得られたコンタクトレンズを、60%過塩素酸に浸し、180°Cに加熱して分解した。得られた溶液を水で希釈し、そこに七モリブデン酸六アンモニウム四水和物とLアスコルビン酸を入れ、95°Cにて5分間発色させた後、710nmの吸光度測定して、導入量を求めた。検量線にはリン酸二水素ナトリウム水溶液を用いた。

【化18】

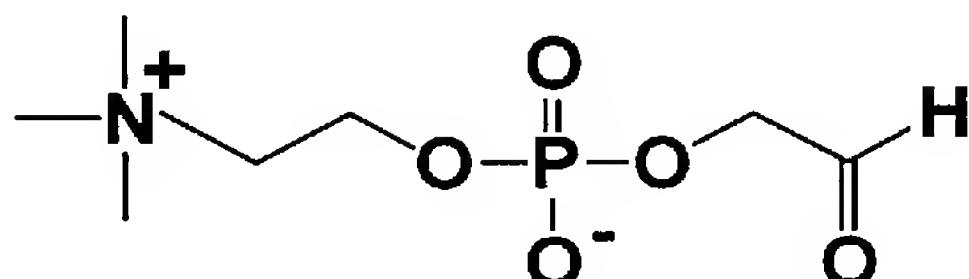


【0051】

「実施例2」

市販のソフトコンタクトレンズとして、NelfilconA(CIBA社製、構成モノマー：modified PVA) 1枚を1M塩酸3ml中に入れ、そこに下記ホスホリルコリン基含有化合物200mgを入れ、40°Cにて1時間攪拌した。水で洗浄後、ホスホリルコリン基がその表面の水酸基と直接的に化学結合(アセタール結合)した本発明のコンタクトレンズを得た。

【化19】



【0052】

なお、上記ホスホリルコリン基含有化合物は下記合成例1によって得られる公知化合物である。

「合成例1 ホスホリルコリン基を含有するアルデヒド化合物」

L-α-グリセロホスホリルコリン(450mg)を蒸留水15mlに溶解し、氷水浴中で冷却した。過ヨウ素酸ナトリウム(750mg)を添加し、5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、減圧乾燥し、メタノールにより目的物を抽出した。

【0053】

「実施例3」

市販のソフトコンタクトレンズとして、Polymacon(Bausch&Lomb社製、構成モノマー：HEMA) 1枚を1M塩酸3ml中に入れ、そこに上記合成例1のホスホリルコリン基含有化合物400mgを入れ、60°Cにて1時間攪拌した。水で洗浄後、ホスホリルコリン基がその表面の水酸基に直接的に化学結合した本発明のコンタクトレンズを得た。

【0054】

「比較例1～5」

比較として、下記市販品のコンタクトレンズを使用した。

比較例1. EtafilconA（商品名：ワンデーアキュビュー、J&J社）

比較例2. EtafilconA（商品名：ワンデーアクエアー、オキュラーサイエンス社）

比較例3. NelfilconA（商品名：フォーカスディイリィーズ、チバビジョン社）

比較例4. Polymacon（商品名：メダリスト、ボシュロム社）

比較例5. VifilconA（商品名：フォーカス、チバビジョン社）

【0055】

実施例1～3、比較例1～5の蛋白質吸着の結果を図1に示す。この結果から、本発明のコンタクトレンズは蛋白質の吸着を顕著に抑制していることが分る。

【産業上の利用可能性】

【0056】

本発明によれば、コンタクトレンズの蛋白質吸着を高度に抑制し、蛋白質による汚れを顕著に防止できる。

本発明の方法は、蛋白質の汚れが致命的な問題となるソフトコンタクトレンズに好ましく利用できる。蛋白質吸着が促進されるイオン性ソフトコンタクトレンズには特に好ましく利用できる。

また、蛋白質が吸着しやすい酸素透過性や連続装用のハードコンタクトレンズに対しても好ましく利用できる。

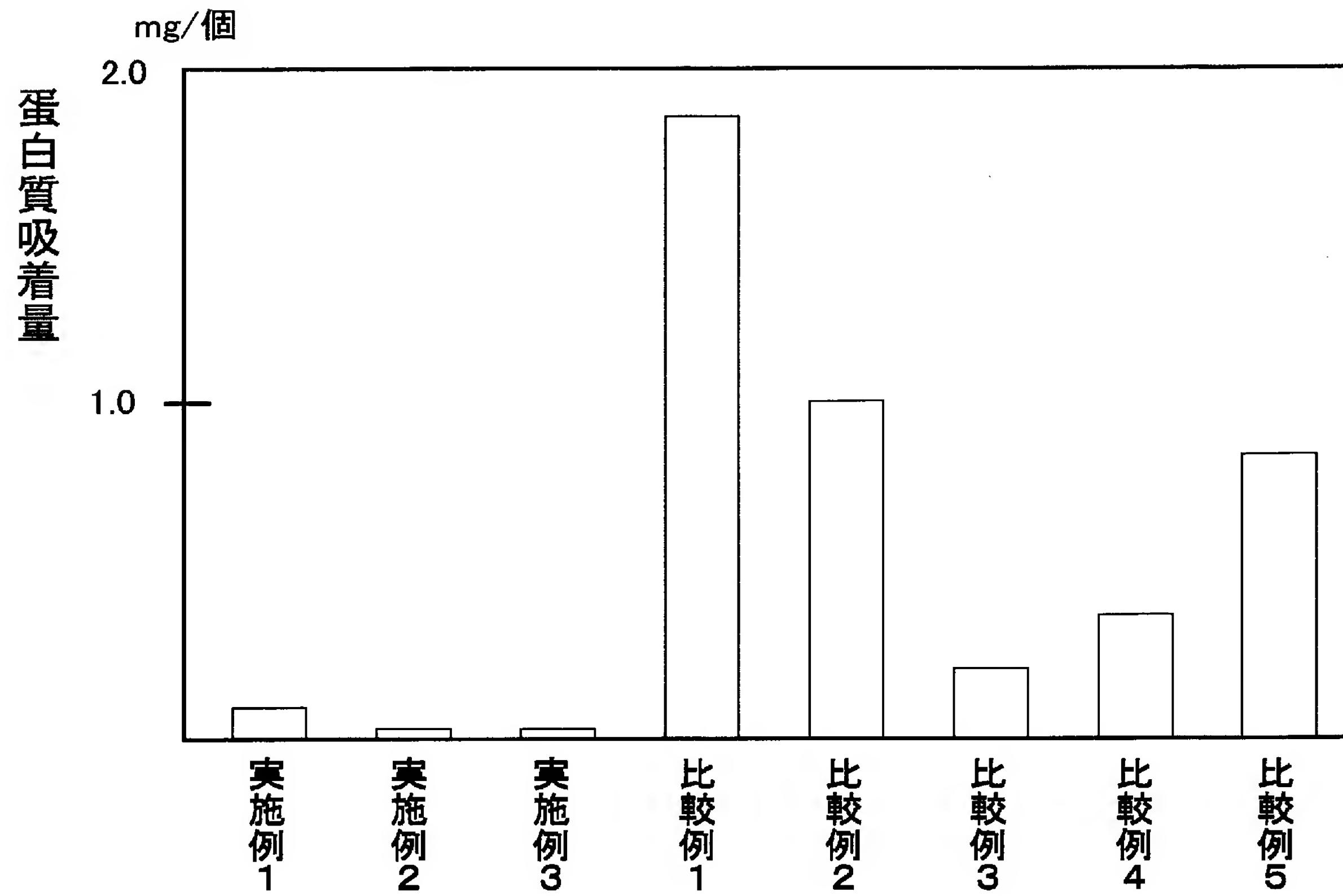
【図面の簡単な説明】

【0057】

【図1】実施例と比較例のコンタクトレンズに対する蛋白質吸着量のグラフである。

【書類名】 図面

【図 1】



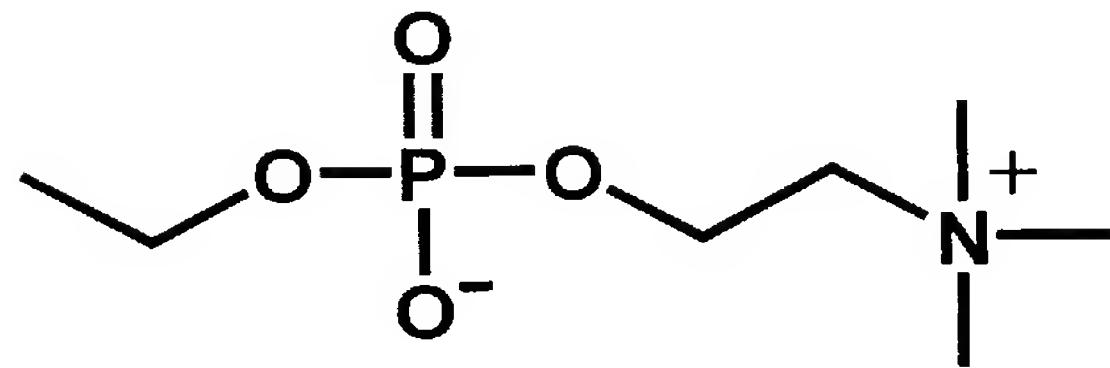
【書類名】要約書

【要約】

【課題】蛋白質吸着を防止するコンタクトレンズ及びその製造方法を提供すること。

【解決手段】下記式(1)で示されるホスホリルコリン基が、コンタクトレンズ表面に後処理として直接的に反応していることを特徴とするコンタクトレンズ。

(1)



【選択図】 図 1

出願人履歴

0 0 0 0 0 1 9 5 9

19900827

新規登録

東京都中央区銀座 7 丁目 5 番 5 号

株式会社資生堂

5 9 2 0 5 7 3 4 1

20020829

住所変更

東京都三鷹市井口 5-8-17

石原 一彦